

Интервальная гипоксия при лечении дисциркуляторной энцефалопатии

С.А. ЕЛЬЧАНИНОВА, Н.А. КОРЕНЯК, И.В. СМАГИНА, Л.Е. ПИНЕГИН, Б.Я. ВАРШАВСКИЙ

Intermittent hypoxia in the treatment of dyscirculatory encephalopathy

S.A. ELCHANINOVA, N.A. KORENYACK, I.V. SMAGINA, L.YE. PINEGIN, B.YA. VARSHAVSKY

Кафедра неврологии, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул

Исследовали влияние интервальной гипоксии на активность антиоксидантных ферментов у 42 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I—II стадии на фоне артериальной гипертонии (АГ) I—II стадии в возрасте $48,2 \pm 1,8$ года. В исследование включали пациентов с артериальным давлением не выше 145/85 мм рт. ст., получавших базисные антигипертензивные препараты. До ИГ у пациентов были повышены общая прооксидантная активность (ОПА), концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) в плазме крови и снижена активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах относительно соответствующих значений в контрольной группе (14 здоровых). У 27 больных это сочеталось с повышенной пиковой систолической и пиковой диастолической скоростью кровотока в средней мозговой артерии по данным доплерографии. Через 10 дней ИГ (60 мин/день дыхание атмосферным воздухом чередовалось с дыханием гипоксической смесью с 9—10 об.% O_2) снижались ОПА и ТБРП (на 39 и 25% соответственно), возрастала активность ферментов (СОД на 29%; каталазы на 18%; ГП на 38%). Гипокситерапия приводила к снижению пиковой систолической и пиковой диастолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, уменьшению частоты эпизодов и выраженности головной боли, улучшению ночного сна и кратковременной памяти. Результаты исследования указывают на возможность коррекции нарушений оксидативного гомеостаза у больных с ДЭ на фоне АГ с помощью ИГ и перспективность использования последней для профилактики и лечения ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; артериальная гипертония; интервальная гипоксия; антиоксидантные ферменты.

An influence of intermittent hypoxia (IH) on antioxidant enzymes activity was investigated in 42 patients, aged $48,2 \pm 1,8$ years, with 1—2-nd stage of dyscirculatory encephalopathy (DE) in the presence of I-II stage of arterial hypertension (AH). Patients with arterial pressure below 145/85 mmHg receiving basic antihypertensive drugs treatment were included in the study. Before IH, the patients showed increased total oxidant activity (TOA) as well as concentration of thiobarbituric acid reactive substances (TBRS) in blood plasma and reduced activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GP) in erythrocytes comparing to control group (14 healthy subjects). In 27 patients, it was combined with increased peak systolic and peak diastolic blood flow rate in middle cerebral artery according to Doppler examination. After 10 days hypoxia training (60 min daily atmospheric air breathing alternated with 9—10 V% O_2 hypoxic mixture breathing), TOA and TBRS were decreased by 39% and 25% respectively, whereas enzymes activity was increased as follows: SOD — by 29%; CAT — by 18%; GP — by 38%. The treatment resulted in reduction of peak systolic and peak diastolic blood flow rate in the middle cerebral artery, decrease of frequency of headache episodes and in improvement of nighttime sleep and short-term memory. The results demonstrate a possibility for correction of oxidative homeostasis disturbances in patients with DE on the background of AH and can be beneficial for DE prevention and treatment.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, arterial hypertension, intermittent hypoxia, antioxidant enzymes.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2002;102: 11: 29—32

Одним из этиологических факторов дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) являются артериальная гипертония (АГ) и связанные с ней острые и/или хронические нарушения кровообращения [3, 4, 12, 14]. В патогенезе самой АГ важную роль играет дисфункция эндотелия, которая проявляется, в частности, повышенным накоплением супероксида и других активных форм кислорода в клетках сосудистой стенки (оксидативный стресс) и связанным с этим

ослаблением вазодилаторного эффекта оксида азота [2, 19, 25, 28]. Основным фактором, регулирующим выраженность оксидативного стресса, является инактивация активных форм кислорода комплексом функционально взаимосвязанных антиоксидантных ферментов [7].

Ранее нами было показано [6, 21], что у больных АГ как в период ухудшения, так и в период стабильного течения болезни на фоне терапии базисными антигипертензивными препаратами имеется выраженный оксидативный стресс, персистирующий на фоне сниженной активности основных антиоксидантных ферментов — супероксиддисму-

тазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП). Исходя из представлений о системном характере недостаточности антиоксидантных ферментов при АГ, а также данных о вовлеченности активных форм кислорода в повреждение тканей мозга при цереброваскулярных нарушениях [16, 17, 23, 26], мы предположили, что оксидативный дисбаланс может вносить существенный вклад в развитие ДЭ на фоне АГ, а воздействия, направленные на повышение активности антиоксидантных ферментов, способны приводить к благоприятным изменениям церебральной гемодинамики и клинической симптоматики. Одним из воздействий, способных вызывать такой оксидантный стресс с повышением активности антиоксидантных ферментов, является интервальная гипоксия [20, 27, 29].

Целью настоящего исследования были оценка влияния курсов интермиттирующей (интервальной) гипоксии на состояние больных ДЭ на фоне АГ и изучение сопряженности клинических сдвигов с показателями оксидативного гомеостаза.

Материал и методы

Наблюдали 42 пациентов — 14 мужчин и 28 женщин, средний возраст которых составил $48,2 \pm 1,8$ года.

По классификации ВОЗ (1995 г.) они страдали ДЭ I—II стадии на фоне АГ I—II стадии. Диагноз ДЭ был подтвержден результатами дополнительных обследований, рекомендованных кафедрой нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова [4].

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) наличие в клинической картине болезни головной боли, головокружений, шума в голове, диссомнических нарушений, снижения кратковременной памяти; 2) наличие только микроочаговой симптоматики в неврологическом статусе; 3) нарушение когнитивных функций; 4) наличие множественных ишемических очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; 5) нарушения церебрального кровотока по данным ультразвуковой доплерографии без признаков грубых стенозирующих или окклюзирующих поражений магистральных сосудов головы и шеи; 6) артериальное давление не выше 145/85 мм рт.ст., стабильное течение АГ на протяжении последних 2—3 мес.

При офтальмоскопии у 85% участников исследования выявлена гипертоническая ангиоретинопатия. Все пациенты получали стандартную антигипертензивную терапию.

Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц (5 мужчин и 9 женщин), возраст которых был сопоставим с таковым в основной группе обследованных.

Интервальная гипокситерапия проводилась с использованием установки Гипоксикатор БИО-НОВА-204. Курс состоял из 10—14 ежедневных одночасовых сеансов. Во время сеанса пациент на протяжении 1—5 мин через маску дышал гипоксической тазовой смесью, содержащей 9—10 об.% кислорода. Это чередовалось с дыханием атмосферным воздухом в течение 1—5 мин. На протяжении курса интервальной гипоксии не отмечалось случаев клинического ухудшения, а также значимых изменений артериального давления.

До начала курса гипокситерапии и через 3—4 сут после заключительного сеанса в плазме крови больных оценивали выраженность оксидативного стресса по двум показателям: концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП)

и общей прооксидантной активности (ОПА), которую определяли по накоплению ТБРП в модельной системе с Твин-80 [5]. В гемолизате эритроцитов определяли активность основных антиоксидантных ферментов: СОД — по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия супероксидом, образующимся при взаимодействии феназин-метасульфата и НАДН [13]; каталазы — по подавлению окисления молибдата перекисью водорода [13]; ГП — по убыли восстановленного глутатиона при его окислении гидроперекисью третбутила [10].

Исследование оксидативного гомеостаза проводили на фоне оценки неврологического и психоэмоционального статуса больных, а также интракраниального кровотока.

Результаты

До курса интервальной гипоксии у больных были достоверно повышены на уровне $p < 0,02$ — $p < 0,001$ ОПА и концентрация ТБРП относительно контроля (рис. 1), что свидетельствовало о наличии в организме выраженного оксидативного стресса, развитие которого могло быть связано не только с доказанной для АГ усиленной продукцией активных форм кислорода в сосудистой стенке [18, 24], но и со сниженной активностью исследованных антиоксидантных ферментов (рис. 2).

Курс интервальной гипоксии способствовал улучшению клинического состояния больных. У 81% из них уменьшилась интенсивность головной боли — от сильной и умеренной до легкой и слабой по шкале В. Fishman и соавт. [22]. Частота приступов головной боли снизилась у 90% больных. У всех участников исследования после 7—8 сеансов нормализовался ночной сон, а у 33% улучшилась кратковременная память на числа и образы по результатам психологических тестов [15].

Через 3—4 сут после курса интервальной гипоксии у больных регистрировалось снижение ОПА и концентрации ТБРП (см. рис. 1), а также возрастание активности СОД (на 28,9%; $p < 0,01$), каталазы (на 17,7%; $p < 0,001$) и ГП (на 37,7%; $p < 0,001$) относи-

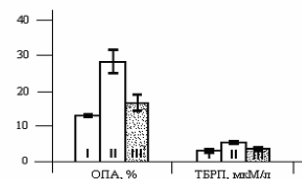


Рис. 1. Влияние интервальной гипоксии на оксидантный статус. Здесь и на рис. 2: I — контроль, II — до, III — после курса интервальной гипоксии.

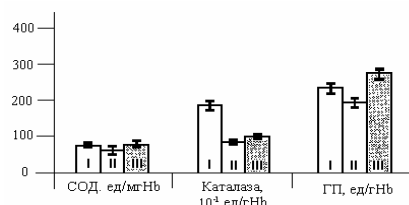


Рис. 2. Влияние интервальной гипоксии на активность антиоксидантных ферментов.

Влияние интервальной гипоксии на состояние кровотока в средней мозговой артерии (M±m)

Показатель	Контроль (n±8)	Больные (n27)	
		до интервальной гипоксии	после курса интервальной гипоксии
Vps, см/с	59,4±4,2	67,0±2,5	63,3±4,0
p		0,001	0,05
p ₁			0,05
Vpd, см/с	39,7±3,09	50,7±6,2	46,4±4,4
p		0,01	0,05
p ₁			0,05
TAV, см/с	44,8±1,49	52,0±3,5	48,5±1,10
p		0,001	0,05
p ₁			0,05
Vps—Vpd, см/с	19,7±2,75	16,3±1,74	16,9±1,79
IP	0,44±0,67	0,31 ±0,040	0,35±0,055
IR	0,33±0,046	0,24±0,027	0,27±0,036

Примечание. Vps — пиковая систолическая, Vpd — пиковая диастолическая скорость; TAV — средняя скорость по времени; IP — пульсаторный индекс: $IP = (Vps - Vpd) / TAV$; IR — резистивный индекс: $IR = Vps - Vpd / Vps$; p — достоверность различий с контролем, p₁ — показателем до курса интервальной гипоксии.

тельно значений до начала воздействия (см. рис. 2) Есть основания полагать, что эти изменения обусловлены влиянием гипоксической тренировки на системы биосинтеза антиоксидантных ферментов, а сохранение различий в показателях метаболизма активных форм кислорода у больных и лиц контрольной группы, вероятно, объясняется относительно небольшой длительностью воздействий. Следует заметить, что сходное действие так называемого прекодиционирования гипоксией на активность антиоксидантных ферментов зафиксировано в ряде экспериментальных работ [0, 27].

Уменьшению выраженности нарушений оксидативного гомеостаза под влиянием интервальной гипоксии у 27 больных сопутствовали позитивные изменения кровотока в средней мозговой артерии. Из таблицы видно, что у этих больных увеличенные значения пиковой систолической, пиковой диастолической скорости и средней скорости по времени, отражающие повышенный тонус интракраниальных ре-

зистивных сосудов [9] после окончания курса интервальной гипоксии снижались.

Обсуждение

Полученные результаты указывают на то, что у больных ДЭ, развившейся на фоне АГ, отмечается сниженная активность основных антиоксидантных ферментов, несомненно, создающая основу для патологического — вазоконстрикторного и повреждающего — эффекта активных форм кислорода, особенно при повышении их генерации ферментными системами (НАДФ-оксидаза, ксантинооксидаза, циклооксигеназа) под воздействием психоэмоциональных и других факторов. Сопряженность этих нарушений с дистонией мозговых артерий, которая сохраняется на фоне эффективной гипотензивной терапии, вероятно, во многом объясняет склонность к срыву систем ауторегуляции кровоснабжения головного мозга у больных ДЭ и согласуется с данными о высокой частоте инсульта при мягкой и умеренной АГ [1, 11].

Интервальная гипоксия, комплексно повышающая адаптивные возможности тканевого метаболизма и сердечно-сосудистой системы [9] привела к сопряженным изменениям активности антиоксидантных ферментов, показателей мозгового кровотока и клинической симптоматики. Это свидетельствует об участии сниженной активности антиоксидантной системы в патогенезе ДЭ при АГ и согласуется с мнением о целесообразности использования для лечения ДЭ так называемых метаболитных антиоксидантов, в частности α-токоферола, аскорбиновой кислоты [4]. Кроме того, продемонстрированное влияние интервальной гипоксии соответствует многократно подтвержденной практикой точке зрения об эффективности профилактики и лечения ДЭ с помощью немедикаментозных воздействий, направленных на повышение физиологических защитных сил организма [2].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что функциональная недостаточность антиоксидантных ферментов может рассматриваться как звено патогенеза ДЭ на фоне АГ. С другой стороны, результаты исследования свидетельствуют о возможности коррекции этого нарушения оксидативного гомеостаза путем проведения курсов интервальной гипоксии, а также о перспективности использования последней при лечении ДЭ на фоне АГ как воздействия, повышающего адаптивные возможности системы кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. М 1999.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М 1997.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия: Учебник. М: Медицина 2000.
4. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации. Под ред. Н.Н.Яхно. М 2000.
5. Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический журнал 1998; 6: 10–14.
6. Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П., Толмачева Н.В., Варшавский Б.Я. Активность внутриклеточных антиоксидантных энзимов у больных гипертонической болезнью. Тер арх 2000; 4: 51–53.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М: МАИК Наука/Интерпериодика 2001.
8. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М: Медицина 1988.
9. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний: Для врачей ультразвуковой и функ-

- циональной диагностики, сосудистых хирургов и терапевтов. Новосибирск: СО РАМН 1997.
10. *Мин В.М.* Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лаб дело 1986; 12: 724–727.
 11. *Петров В.П., Недогада С.В., Тихонов В.П.* Гипертоническая болезнь. Волгоград 1997.
 12. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта. М: Медицина 1975.
 13. *Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб дело 1991; 10: 11–13.
 14. *Шток В.Н.* Фармакотерапия в неврологии. Практическое руководство. М: Медицинское информационное агентство 2000.
 15. Энциклопедия психологических тестов. Темперамент, характер, познавательные процессы. М: ООО Изд-во АСТ 1997.
 16. *Baumbach G.L., Hadju M.A.* Mechanics and composition of cerebral arterioles in renal and spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1993; 21: 816–826.
 17. *Chillon J.M., Baumbach G.L.* Functional and structural alterations of cerebral arterioles in chronic hypertension induced by nitric oxide synthesis inhibition. Br J Pharmacol 1995; 114: 127.
 18. *Dijkhorst-Oei L.T., Beutler J.J., Stroes E.S. et al.* Divergent effects of ACE-inhibition and calcium channel blockade on NO-activity in systemic and renal circulation in essential hypertension. Cardiovasc Res 1998; 40: 2: 402–409.
 19. *Drexler H., Hornig B.* Endothelial dysfunction in human disease. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 1: 51–60.
 20. *Duan C., Yan F., Song X., Lu G. W.* Changes of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipid peroxides in the brain of mice preconditioned by hypoxia. Biol Signals Rec 1999; 8: 4–5: 256–260.
 21. *Eltchaninova S., Sidorenkova N., Warshavsky B. et al.* Oxidant and antioxidant status in patient with essential hypertension. J Hypertension 1998; 16: 2: 211.
 22. *Fishman B., Paternak S. et al.* The Memorial Pain Assessment Card: A valid instrument for the evaluation of cancer pain. Cancer 1987; 60.
 23. *Franco A.A., Odom R.S., Rando T.A.* Regulation of antioxidant enzyme gene expression in response to oxidative stress and during differentiation of mouse skeletal muscle. Free Radic Biol Med 1999; 27: 9–10: 1122–1132.
 24. *Lacy F., Gough D.A., Schmid-Schonbein G.W.* Role of xanthine oxidase in hydrogen peroxide production. Free Radic Biol Med 1998; 25: 6: 720–727.
 25. *Luscher T.F., Noll G., Vanhoutte P.M.* Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens 1996; 14: 5: 383–393.
 26. *Mohsen M. H., Madeha M. Z.* Oxidative Stress in the Context of Acute Cerebrovascular Stroke. Stroke 2000; 31: 1889.
 27. *Ohman T., Parish G., Jackson R.M.* Hypoxic modulation of manganese superoxide dismutase promoter activity and gene expression in lung epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 21: 1: 119–127.
 28. *Simon B.C., Noll B., Maisch B.* Endothelial dysfunction—assessment of current status and approaches to therapy. Herz 1999; 24: I: 62–71.
 29. *Takahashi H., Asano K., Nakayama H.* Effect of endurance training under hypoxic condition on oxidative enzyme activity in rat skeletal muscle. Appl Human Sci 1996; 15: 3: 111–114.

Поступила 06.03.02